

Der Granulozytenregulationstest
als Methode der Funktionsprüfung
des leukozytären Systems

Dietrich Hillenbrand

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

DER GRANULOZYTENREGULATIONSTEST ALS METHODE DER
FUNKTIONSPRÜFUNG DES LEUKOZYTÄREN SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dietrich Hillenbrand
aus
Tübingen

1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. W. Stich

Coreferent: Professor Dr. H. Schwiegk

Dekan: Professor Dr. K. Koll e

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1958

DER GRANULOZYTENREGULATIONSTEST ALS METHODE DER FUNKTIONSPRÜFUNG DES LEUKOZYTÄREN SYSTEMS

Die üblichen Untersuchungsmethoden des peripheren Blutes gestatten nur bedingte Aussagen über die Knochenmarksfunktion. Deshalb wurden bisher mehrfach Versuche angegeben, mit Reizstoffen die Knochenmarksfunktion zu prüfen.

Moeschlin (6) benützte dazu abgetötete Colibakterien (Pyrifer), nach deren Injektion er einen deutlichen Anstieg der Leukozyten fand. Das Pyrifer hatte jedoch den Nachteil, stark pyrogen zu wirken. Außerdem war es nicht genau dosierbar.

Keller (4) verwendete daher ein acetyliertes Lipopolysaccharid aus *Escherichia coli* (Sä 1083/II/IV), das exakt dosierbar ist, in der angegebenen Dosis jedoch noch gelegentlich Temperatursteigerung und Schüttelfrost verursacht.

Deshalb haben wir, auf Veranlassung von Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. W. Stich, das von Eichenberger u. a. (1) angegebene Pyrexal (Präp. 165/1064 A), ¹⁾ ein Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi*, verwendet. Fieberreaktionen wurden dabei nicht beobachtet.

Methodik

Nach Abnahme eines weißen Blutstatus intravenöse Injektion von 0,04 Gamma Präp. 165/1064 A in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Nach 2, 4, 6 und 8 Stunden wiederum Abnahme des weißen Blutstatus: Zählung der Leukozyten, Blutaussstriche und Färbung der Ausstriche nach May - Grünwald (8 Min.), Nachfärbung mit verdünnter GIEMSA-Lösung (20 Min.). Die Untersuchten wurden während der Dauer des Versuches nicht nüchtern gelassen. Außer den absoluten Leukozytenzahlen wurden die absolute Zahl der Granulozyten und der Zunahmeindex der Granulozyten gegenüber dem Ausgangswert (= 100) errechnet und graphisch dargestellt.

1) Für die Überlassung von Versuchsmengen Präparat 165/1064 A (Pyrexal) sind wir der Fa. Wander A. G. Säckingen zu größtem Dank verpflichtet.

Untersuchungsmaterial

Zur Untersuchung kamen insgesamt 65 Personen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 16 und 78 Jahren. Darunter waren 10 Gesunde, 40 Diabetiker, 11 Blutkranke und 4 Patienten mit Leberzirrhose. Da nach den Untersuchungen von Linke u. a. (5) der Leukozytenanstieg nahezu unabhängig von Alter und Geschlecht des Untersuchten ist, blieben diese beiden Faktoren unberücksichtigt.

Ergebnisse

A. Die Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßte 10 gesunde Personen (Tab. 1). Bei ihnen lag der durchschnittliche Ausgangswert der Leukozyten bei 6000. Die Zahl der Leukozyten stieg nach der Injektion des Reizstoffes an, um 4 Stunden nach Versuchsbeginn den Höchstwert mit 11500 zu erreichen und dann bis 7400 nach 8 Stunden abzufallen.

Die Granulozyten lagen bei 3750 als Ausgangswert, stiegen nach 2 Stunden im Verhältnis zu den Leukozyten rascher an, der Höchstwert nach 4 Stunden war 9000, der Endwert nach 8 Stunden 4800.

Beim Vergleich des relativen Anstiegs zeigte sich, daß der Anstieg der Leukozyten (Maximum = 196) ausschließlich auf Kosten der Granulozyten geht, deren durchschnittlicher Anstieg im Maximum 248 beträgt. Eine typische Kurve zeigt Nr. 12 (Abb. 1), die Durchschnittskurve Abb. 2.

Im Einzelnen ist jedoch der Spielraum, innerhalb dessen sich die Normalwerte bewegen, sehr groß. So betrug bei einem der Untersuchten der maximale Anstieg der Granulozyten 148, bei einem anderen dagegen 378. Ebenso können der 2-Stundenwert oder der 8-Stundenwert tiefer als der Ausgangswert liegen.

Der Leukozytenanstieg war in jedem Falle begleitet von einer relativen und absoluten Zunahme der Stabkernigen, deren Höchstzahl mit dem Zeitpunkt des größten Leukozytenanstiegs zusammenfiel. Bei gutem Ansprechen des Knochenmarks war die Linksverschiebung sehr deutlich. Dabei kam es jedoch nie zum Auftreten von unreifen Formen im peripheren Blut.

Die Eosinophilen zeigten meist einen deutlichen Abfall nach 4-6 Stunden, stiegen aber bis Versuchsende wieder an.

Die Basophilen verhielten sich völlig unregelmäßig.

Die Lymphozytenwerte gingen nach 4 Stunden relativ recht deutlich, absolut dagegen nur wenig oder überhaupt nicht zurück.

Die Monozyten zeigten kein eindeutiges Verhalten. Gelegentlich erfolgte gegen Versuchsende eine stärkere Monozytose bis 14 %, jedoch kann stattdessen der Endwert auch unter dem Ausgangswert liegen.

B. Granulozytenregulationstest bei Diabetes mellitus

Im Rahmen der Untersuchungen über die Verträglichkeit und eventuelle Nebenwirkungen auf das Knochenmark durch das perorale Antidiabetikum D 860 erschien es notwendig, die Knochenmarksreaktion beim D 860-behandelten Diabetiker zu prüfen. Eine solche Möglichkeit von Nebenwirkungen des D 860 ergibt sich aus seiner Ableitung vom Sulfonylharnstoff. Über die Ergebnisse wurde in gekürzter Form bereits an anderer Stelle (7) berichtet.

Insgesamt wurden in dieser Gruppe 40 Patienten untersucht und in 3 Untergruppen eingeteilt:

1. Diabetiker, die seit längerer Zeit auf D 860 eingestellt waren (27 Fälle).
2. Auf Insulin eingestellte, gut kompensierte Diabetiker (5 Fälle).
3. Auf Insulin eingestellte Diabetiker mit Komplikationen (Dekompensation, chronischer Infekt) (8 Fälle).

1. D. 860-behandelte Diabetiker (Tab. 2)

Sämtliche Patienten dieser Gruppe waren über einen längeren Zeitraum auf D 860 eingestellt. Die kürzeste Dauer der Behandlung war im Einzelfall 2 Monate, die längste 20, der Durchschnitt 12 Monate. Während dieser Zeit waren mindestens 60 g, maximal 930 g, im Mittel 405 g eingenommen worden. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug 1,1 g. Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Knochenmarksreaktion von der Dauer und Höhe der Medikation. Der Durchschnittswert der Leukozyten lag mit 6400 etwas über dem der Normalfälle, ebenso die Zahl der Granulozyten mit 4000. Der Anstieg nach Lippopolysaccharid-Injektion erreichte bei den Leukozyten die Höhe der Normalkurve mit 11100, bei den Granulozyten blieb er mit 8600 etwas hinter dem normalen Durchschnitt zurück. Der relative Anstieg war infolgedessen kleiner, er betrug 225.

2. Auf Insulin eingestellte Diabetiker (Tab. 3)

Bei allen 5 Untersuchten dieser Gruppe lag der Ausgangswert der Leukozyten und Granulozyten unter dem Durchschnittswert der D 860-Gruppe, ebenso der absolute und relative Anstieg der Granulozyten. Da es sich um gut eingestellte

te Diabetiker handelte, ist die schwächere Reaktion des Knochenmarks - ein Patient zeigte überhaupt keine Zunahme der Leukozyten - nicht recht verständlich. Mit Ausnahme dieses einen Falles lagen jedoch alle nur wenig unter dem Durchschnitt der ersten Gruppe, so daß es sich möglicherweise um physiologische Schwankungen handelte.

3. Dekompensierte Diabetiker unter Insulin (Tab. 4)

In dieser Gruppe sind die Patienten zusammengefaßt, die unter der Insulinbehandlung in die Klinik kamen, meist, weil sie schlecht eingestellt waren, oder weil es durch Infekte (Cystitis, Gangrän usw.) zur Stoffwechselentgleisung gekommen war. Von vornherein war also bei ihnen ein schlechteres Ergebnis des Granulozytenregulationstestes zu erwarten.

Der Ausgangswert der Leukozyten und Granulozyten war bei fast allen erhöht, der Anstieg der Leukozyten und Granulozyten war bei allen deutlich abgeschwächt oder fehlte ganz. Bei einigen dieser Patienten war in der Leukozytenkurve nach 8 Stunden ein zweiter Gipfel zu erkennen, der höher war als der 4-Stundenwert. Dieser zweite Gipfel war in der Granulozytenkurve nicht so deutlich, ging also auf eine relative und absolute Vermehrung der Lymphozyten zurück. Einen dieser Patienten (Nr. 8) zeigt Abb. 3. Der Blutzucker schwankte bei ihm trotz 130 E Insulin bis 400 mg%, daneben bestand eine chronische Cystitis.

Beim Vergleich der 3 Diabetikergruppen untereinander und mit der Normalgruppe zeigte sich, daß von einem deutlichen Einfluß durch D 860 auf das Knochenmark nicht gesprochen werden kann. Vielmehr ist der gegenüber der Normalkurve um etwa 10 % verschlechterte durchschnittliche Granulozytenanstieg wohl auf die veränderte Stoffwechselsituation und die damit verbundene erhöhte Infektionsgefahr beim Diabetes zurückzuführen. Wie stark die Knochenmarksreaktion davon abhängt, zeigen die Ergebnisse in Gruppe 3.

C. Erkrankungen der Leukopoese (Tab. 5)

Bereits Moeschlin (6) wies auf den fehlenden Leukozytenanstieg bei primären Erkrankungen des Knochenmarks hin. Linke u.a. (5), Keller (4), Heilmeyer (2) konnten seine Ergebnisse bestätigen. Unsere Untersuchungsergebnisse stimmten teils damit überein, teils ergaben sich deutlich abweichende Befunde.

1. Ein Patient mit chronischer lymphatischer Leukämie (Nr. 16), bisher unbehandelt, zeigte bei einem Ausgangswert von 98500 Leukozyten nach Lipopolysaccharidinjektion einen stärkeren Abfall bis 71500, der Ausgangswert wurde bis Versuchsende nicht wieder erreicht. Noch stärker ausgeprägt war der Abfall der

Granulozyten, die nach 8 Stunden nur noch 50 % des Ausgangswertes betrugen. Es fehlte also jede Reaktion des Knochenmarks auf den Reiz (Abb. 4).

2. Ein Patient mit chronischer myeloischer Leukämie (Nr. 22) zeigte während einer Remission (13500 Leukozyten) einen guten Anstieg der Granulozyten bis 184, die unreifen Formen waren während des Anstiegs nicht vermehrt. Dieser Fall steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der anderen Untersucher.

3. Völlig reaktionslos dagegen verlief die Kurve bei einem Fall von Stammzellenleukämie (Nr. 71) (Abb. 5). Nach der Lipopolysaccharidininjektion kam es zu einem Leukozytensturz von 800 auf 200, der sich erst bis Versuchsende wieder erholte. Gleichzeitig waren die unreifen Elemente auf Kosten der Segmentkernigen relativ stark vermehrt.

4. Interessant ist ein Fall von Agranulozytose nach Irgapyrin (Nr. 18) (Abb. 6). Nach Abschluß der Behandlung und völliger Normalisierung des Blutbildes zeigte der Granulozytenregulationstest noch 8 Wochen nach Ausbruch der Erkrankung eine völlige Starre des Knochenmarks. Leider konnte der Test wegen der Entlassung der Patientin nicht nach einiger Zeit wiederholt werden.

D. Erkrankungen der Erythropoese

Diese hatten bei unseren Untersuchungen keinen deutlichen Einfluß auf die Granulozytenregulation nach Lipopolysaccharid (Tab. 6).

Besonders auffällig war das Ergebnis bei einem Fall von erworbener hämolytischer Anämie (Nr. 28). Der allerdings verzögerte Granulozytenanstieg betrug 181, bei 3700 Leukozyten und 50 % Hämoglobin. Keller (4) fand bei seinen Untersuchungen bei hämolytischer Anämie keinen so guten Anstieg.

Einen überdurchschnittlichen Anstieg wies ein Patient mit einer Eisenmangelanämie (Nr. 24) auf. Trotz des verhältnismäßig hohen Leukozytenwertes von 9600 lag der Granulozytengipfel bei 264. Dabei erschienen allerdings wenige unreife Zellen im Differentialblutbild, was auf eine Schädigung der Leukopoese hinweist.

Ebenfalls überdurchschnittlich reagierte ein Fall von Perniciöser Anämie (Nr. 70), allerdings nach längerer Behandlung. Von den folgenden 4 Fällen von Polycythämia vera waren die beiden ersten noch unbehandelt.

Nr. 10. Bei einem Ausgangswert von 7000 Leukozyten zeigte dieser Patient einen stark verzögerten und abgeschwächten Granulozytenanstieg.

Nr. 17. Dieser Patient hatte einen Milztumor, wobei nach den Ergebnissen von Keller (3) eine schlechte Reaktion zu erwarten war. Dies bestätigte sich:

Der Ausgangswert von 23400 veränderte sich nur geringfügig (Abb. 7).

Nr. 2. Ähnlich verlief die Kurve bei dem nächsten Patienten, dessen Polycythämie seit 24 Jahren bestand und der seither in Abständen bestrahlt wurde. Allerdings ließ der relativ niedere Leukozytenwert von 4400 die Möglichkeit offen, daß die schlechte Reaktion auf einer Schädigung des Knochenmarks durch die Röntgenbestrahlung beruhte.

Nr. 54. Recht gut sprach dagegen dieser Patient auf den Reiz an. Bei ihm bestand die Polycythämie seit 6 Jahren, die Behandlung wurde zuerst mit Radiophosphor, dann mit Thiotepa durchgeführt. Darauf erfolgte jeweils rasche Besserung des Blutbildes. Bei 3900 Leukozyten vor Versuchsbeginn betrug der Anstieg der Granulozyten 169.

E. Leberzirrhosen (Tab. 7)

2 der 4 Untersuchten hatten fast dieselbe Kurve nach Lipopolysaccharid. Bei deutlich verminderten Leukozytenwerten von 3000 bzw. 3200 betrug der Granulozytenanstieg 159 bzw. 161, war also an der untersten Grenze der Norm. Bei einem der Patienten (Nr. 42) bestand gleichzeitig ein Diabetes mellitus. Die Kurven der beiden anderen Patienten wiesen ebenfalls weitgehende Ähnlichkeit auf. Zwar lagen die Ausgangswerte hier im Bereich der Norm (6300 und 9500), doch fehlte der Anstieg der Granulozyten völlig, es erfolgte lediglich ein Abfall um ca. 20 %. Bei einem dieser Patienten (Nr. 67) wurde der Test während der Behandlung mit Cortison durchgeführt. Die Kurve des anderen (Nr. 69) zeigt Abb. 8.

Diskussion

Die schon bekannte Wirkung der Pyrogene auf das Knochenmark wurde für das Präp. 165/1064 A bestätigt. Über dessen Wirkung insbesondere auf die Granulopoese beim Menschen lagen bisher keine größeren Untersuchungen vor. Es wurde nachgewiesen, daß es sich bei dem Anstieg der Leukozyten in den ersten 4-6 Stunden nach der Injektion des Reizstoffes um eine Vermehrung der Granulozyten handelt. Deshalb halten wir für nötig, daß bei jeder Kontrolle des Leukozytenwertes, d.h. alle 2 Stunden, auch ein Ausstrich hergestellt wird.

Über den Wirkungsmechanismus der Pyrogene auf das Knochenmark liegen bisher noch keine sicheren Ergebnisse vor. Eichenberger u. a. (1) führen an, daß bei der hier verwendeten Dosis von 0.04 Gamma Pyrexal auf ca. 2000 Blutzellen ein Molekül des Stoffes kommt, so daß es sich bei der Leukozytose wohl

kaum um eine direkte Wirkung auf die Leukozyten handeln kann. Vielmehr wird durch die Einwirkung des Pyrogens auf Rezeptorzellen (RES, Leukozyten) ein sekundäres Pyrogen frei, das seinerseits auf das Zentralnervensystem einwirkt. Von dort geht wahrscheinlich ein Reiz über den N. splanchnicus unter Einschaltung von Leber und Milz an das Knochenmark. Die Beteiligung von Leber und Milz ist durch die Befunde bei Erkrankungen dieser beiden Organe gesichert. Möglicherweise werden in der pathologisch veränderten Milz Hemmstoffe gebildet, die eine normale Reaktion des Knochenmarks verhindern, wofür auch die Versuche vor und nach Milzexstirpation (3) sprechen. Umgekehrt scheinen in der gesunden Leber Stoffe gebildet zu werden, die auf den zentralnervösen Reiz hin die Myelopoese anregen. Ein Schema der hypothetischen Pyrogenwirkung auf das Knochenmark zeigt Abb. 9.

Aus dem bisher Gesagten ergeben sich die Anwendungsmöglichkeiten des Granulozytenregulationstestes. Bei primären Erkrankungen des Knochenmarks sind die Befunde recht eindeutig. Während des akuten Verlaufs fehlt der Anstieg der Leukozyten, bei Besserung des Krankheitsbildes nähert sich der Anstieg der Normalkurve.

Die Schädigung des Knochenmarks durch Medikamente oder Röntgenstrahlen bewirkt ebenfalls einen verminderten Granulozytenanstieg.

Drittens haben Erkrankungen von Leber und Milz einen Einfluß auf die Beantwortung des Pyrogenreizes. Besonders geeignet ist der Test zur Verlaufskontrolle nach Milzexstirpation.

Die Versuche zur Erkennung einer eventuellen Schädigung des Knochenmarks durch D 860 zeigten deutlich, daß der auf D 860 eingestellte Diabetiker eher eine bessere Knochenmarkreaktion aufweist, als der auf Insulin eingestellte. Der gegenüber der Normalkurve etwas schwächere durchschnittliche Granulozytenanstieg der D 860-Gruppe ist leicht erklärbar. Bei den Normalfällen handelte es sich um gesunde Versuchspersonen, die D 860-Diabetiker wurden jedoch nicht vorher ausgesucht, so daß gelegentlich Infektionen, leichtere Stoffwechselerkrankungen usw. mit erfaßt wurden. Daß diese nicht ohne Einfluß auf die Reaktion des Knochenmarks bleiben, konnte an der dritten Diabetikergruppe gezeigt werden.

Zusammenfassung

Es wurden Untersuchungen mit dem Granulozytenregulationstest durchgeführt. Es wurden 0.04 Gamma des Präparates 165/1064 A (Pyrexal) i. v. injiziert und die Leukozytenbewegung nach 2, 4, 6 und 8 Stunden festgestellt.

Eine Gruppe gesunder Versuchspersonen zeigte nach der Injektion des Reizstoffes einen deutlichen Anstieg der Granulozyten auf 248 % des Ausgangswertes.

Die Untersuchung einer größeren Gruppe Diabetiker ergab, daß eine Dauerbehandlung mit D 860 (Rastinon) keinen deutlichen Einfluß auf das Knochenmark im Sinne einer Schädigung hat.

Bei Erkrankungen des Knochenmarks (Leukämie, Agranulozytose, Polyzythämie) und bei Leberzirrhose ist meist keine normale Granulozytenregulation möglich. Dagegen hatten Erkrankungen der Erythropoese keinen deutlichen Einfluß auf die Granulozytenregulation.

Abschließend wurde der Versuch einer Deutung der Lipopolysaccharidwirkung auf die Granulopoese unternommen.

Literatur

1. Eichenberger E., Schmidhauser - Kopp M., Hurni H., Fricsay M. und Westphal O.: Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharids) aus *Salmonella abortus equi*. Schweiz. Med. Wschr. 85 (1955) 49, 1190 und 50, 1213
2. Heilmeyer, I.: Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochenmarks. Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957), 644
3. Keller H. M.: Ergebnisse der Knochenmarksfunktionsprüfung bei apyrogenen Dosen eines unspezifischen Reizstoffes (Sä 1083 II/IV) bei Splenomegalien. Helv. Med. Acta 1956, 4/5 656-662
4. Keller H. M.: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf apyrogene Dosen eines unspezifischen Reizstoffes. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 62. Kongr. 1956
5. Linke A., van Ransbeek R., und Schrickler K. Th.: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf unspezifische Reize. Verhandl. der Deutschen Gesellsch. für Innere Medizin 62. Kongreß 1956
6. Moeschlin S.: Die Leukozytenkurve nach Pyrifex als Knochenmarksfunktionsprüfung. Helv. Med. Acta 12 (1945) 2/3 229 - 245
7. Stüch W., Marx R. und Ehrhart H.: Hämatologie des Diabetes mellitus und Rastinon-Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 36 1533 - 37

Tabelle 1: Granulocytenregulationstest bei Gesunden

Absolute Leukozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
72	9000	7800	13200	10800	11000
3	5700	8300	10000	7500	5200
12	6300	6200	14200	9600	5600
13	5200	4800	9900	8900	6500
20	6400	5900	14700	8200	8000
23	5600	5000	10300	9000	7800
45	5500	11400	11700	12500	6800
14	5300	6500	10300	8600	8500
15	5800	7100	7800	6700	8000
65	4900	6200	13000	8800	6400
Mittel-					
wert:	5970	6920	11510	9060	7380

Absolute Granulozytenwerte

72	5400	5150	9900	8670	6490
3	4100	6560	8300	5700	3690
12	4850	5210	11220	7010	4200
13	3070	2930	6930	5420	3770
20	3330	3290	11470	5990	5120
23	3300	3550	8450	7200	5850
45	3580	10030	9830	9130	4350
14	3130	4490	7420	6020	5870
15	3830	4830	5690	4960	4800
65	2890	4400	10920	5980	4100
Mittel-					
wert:	3748	5044	9013	6608	4824

Relative Granulozytenwerte

72	100	96	183	161	120
3		160	202	139	90
12		107	231	145	87
13		96	226	177	123
20		99	344	180	154
23		108	258	218	177
45		281	276	256	122
14		143	237	193	187

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	Vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
15		126	148	129	125
65		152	378	207	142
Mittelwert:		137	248	181	133

Tabelle 2: D 860-behandelte Diabetiker

Absolute Leukozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
4	7900	7600	9600	8600	6900
11	5600	6500	11900	8100	8800
29	6800	8900	13400	8500	9000
30	6800	8000	12600	7500	7700
31	8000	8900	12400	7300	6800
32	4500	4000	7800	5200	5800
34	8400	12200	10800	8600	8600
36	5800	5100	10100	7500	5200
35	8400	5700	13900	7400	7900
38	5700	6700	10900	8700	7000
37	5300	7600	8300	6700	7300
40	4700	3600	9400	6500	5700
41	8800	9900	25500	14000	11300
44	5500	6400	8000	7300	4700
43	8200	7700	9800	6800	5100
47	3700	5600	10200	6000	5700
46	10200	11400	10400	15500	9900
48	6600	8600	12800	9600	7400
49	5000	5600	7700	7500	7200
50	5500	6400	10800	7500	6100
51	4800	6000	7300	9600	8200
53	5900	7400	10500	7500	5900
52	5600	5400	11800	8100	7000
56	6700	6200	11300	7800	8100
55	6900	5500	10600	9600	9200
60	4200	5600	11800	7100	7000
61	6200	3900	10300	6100	6200

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Absolute Granulozytenwerte

Nr.	Vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
4	5390	6380	8060	6360	4620
11	3810	4620	9070	5350	5720
29	4280	6050	9110	4760	5760
30	4620	5680	10210	4800	4240
31	5920	7300	10420	6060	5380
32	2070	2280	5930	3070	3770
34	5710	10610	9290	6790	6620
36	3770	2960	7370	5480	3170
35	5900	4390	11680	5480	6000
38	2850	4490	8390	5480	3640
37	2860	5860	6140	4890	4670
40	2960	2770	7610	5330	3760
41	5630	6930	21170	8820	6770
44	4350	5310	7280	5770	3430
43	5250	5540	7740	4150	2860
47	2290	4480	7650	4440	4280
46	5410	8210	7280	8990	7030
48	4030	7050	9470	6770	5400
49	3500	3950	6160	5780	4360
50	2700	3970	8750	5250	4210
51	2500	3600	5040	6050	5490
53	4370	5550	8400	4950	3960
52	2860	4210	8020	5590	4760
56	3620	3530	7800	5300	4540
55	4350	4030	6680	6050	5610
60	3280	4540	9790	5750	4550
61	3600	2340	8340	4700	3100

Relative Granulozytenwerte

4	100	118	150	118	86
11		124	238	140	150
29		142	213	112	133
30		123	220	104	92
31		123	176	102	91
32		110	286	148	182
34		186	163	119	116
36		78	195	145	84

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
35		74	199	93	102
38		158	295	193	128
37		205	215	171	163
40		94	258	180	127
41		123	377	157	120
44		122	168	132	79
43		106	148	79	55
47		195	333	193	186
46		152	135	165	131
48		175	236	167	134
49		113	176	165	124
50		147	323	195	156
51		144	202	243	220
53		127	193	113	91
52		148	281	196	167
56		98	216	146	125
55		93	153	139	129
60		138	300	176	139
61		65	232	131	86

Tabelle 3: Auf Insulin eingestellte Diabetiker

Absolute Leukozytenwerte

27	5300	6000	9200	7700	7200
33	5000	9200	7600	5200	6700
58	5300	5500	4900	4900	5600
59	5800	6600	10200	8600	8000
62	5900	4400	8700	5900	5300

Absolute Granulozytenwerte

27	3760	4440	6900	5620	4900
33	3150	6160	6310	3800	3800
58	3500	3800	3190	3090	3810
59	3540	4950	7040	6190	5760
62	4010	2950	6700	3780	2920

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Relative Granulozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
27	100	119	184	150	130
33		195	200	121	121
58		108	91	88	108
59		140	199	176	163
62		74	167	94	73

Tabelle 4: (Dekompensierte Diabetiker unter Insulin

Absolute Leukozytenwerte

5	8600	6900	7800	8000	10600
6	7700	5500	9700	7600	5900
7	4400	4700	5900	6200	5600
8	8200	9400	11000	8800	11000
19	8000	8100	9400	8700	10000
25	8900	10400	10800	9100	11200
39	5500	7600	7500	6500	6400
64	6900	5700	8800	6600	6700

Absolute Granulozytenwerte

5	6970	6210	6400	6480	7530
6	4770	3910	7470	5090	3660
7	2380	2630	4190	4030	3190
8	6560	8080	9350	7390	8910
19	5440	6120	7240	5480	6900
25	7030	8220	8960	7190	8290
39	3690	6460	5700	5010	4290
64	4070	3650	6340	4550	3620

Relative Granulozytenwerte

5	100	89	92	93	107
6		82	156	107	76
7		110	176	170	134
8		123	143	113	136

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
19		112	133	101	127
25		117	127	102	118
39		177	155	136	117
64		90	155	112	89

Tabelle 5: Erkrankungen der Leukopoese

Absolute Leukozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
16	98500	77500	71500	86500	82000
22	13500	12500	23400	20500	18900
71	800	250	200	400	900
18	6800	6000	6600	6500	6600

Absolute Granulozytenwerte

16	9850	6980	6440	8650	4920
22	10670	10630	19420	17430	14930
71	290	90	60	200	-
18	4350	4080	4420	3840	3560

Relative Granulozytenwerte

	Krankheit	2	4	6	8 Stunden
16	chron. lymph. Leukämie	70	65	87	50
22	chron. myel. Leukämie	100	184	165	141
71	Stammzel lenleukämie	31	22	69	-
18	Agranulozytose	94	102	88	82-

Tabelle 6: Erkrankungen der Erythropoese

Absolute Leukozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
28	3700	5400	5500	5400	6200
24	9600	7700	18600	13000	9800
70	3500	3500	5400	5100	4100
10	7000	7200	8000	7800	10000
17	23400	24300	19200	21400	22400
2	4400	4100	5000	5200	3900
54	3900	2600	5700	3800	2900

Absolute Granulozytenwerte

28	2330	3350	3850	3560	4220
24	6140	5470	16180	11050	7740
70	1750	2140	4540	4130	2580
10	4970	5540	6160	6240	7800
17	18020	22110	16900	19690	19260
2	3300	3200	4150	3640	3160
54	3000	2290	5070	3340	2440

Relative Granulozytenwerte

	Krankheit	2	4	6	8 Stunden
28	hämolytische Anämie	143	165	153	181
24	Eisenmangelanämie	89	264	180	126
70	perniciöse Anämie	122	259	236	147
10	Polyzythämie	111	124	126	157
17	" , Milztumor	122	94	109	107
2	"	97	126	110	96
54	"	76	169	112	81

Tabelle 7: Leberzirrhosen

Absolute Leukozytenwerte

Nr.	vor Inj.	2	4	6	8 Stunden
68	3000	5120	4000	4300	4500
42	3200	4300	4600	3800	3800
67	6300	4400	4200	5100	-
69	9500	9860	9600	9400	8400

Absolute Granulozytenwerte

68	1740	2770	2800	2490	2660
42	2110	2620	3360	2550	2390
67	4100	3610	3280	3880	-
69	6460	6410	6430	5920	5210

Relative Granulozytenwerte

68	100	159	161	143	152
42		124	159	121	114
67		88	80	95	-
69		99	99	92	81

Abb. 1

Normalfall (Nr. 12)

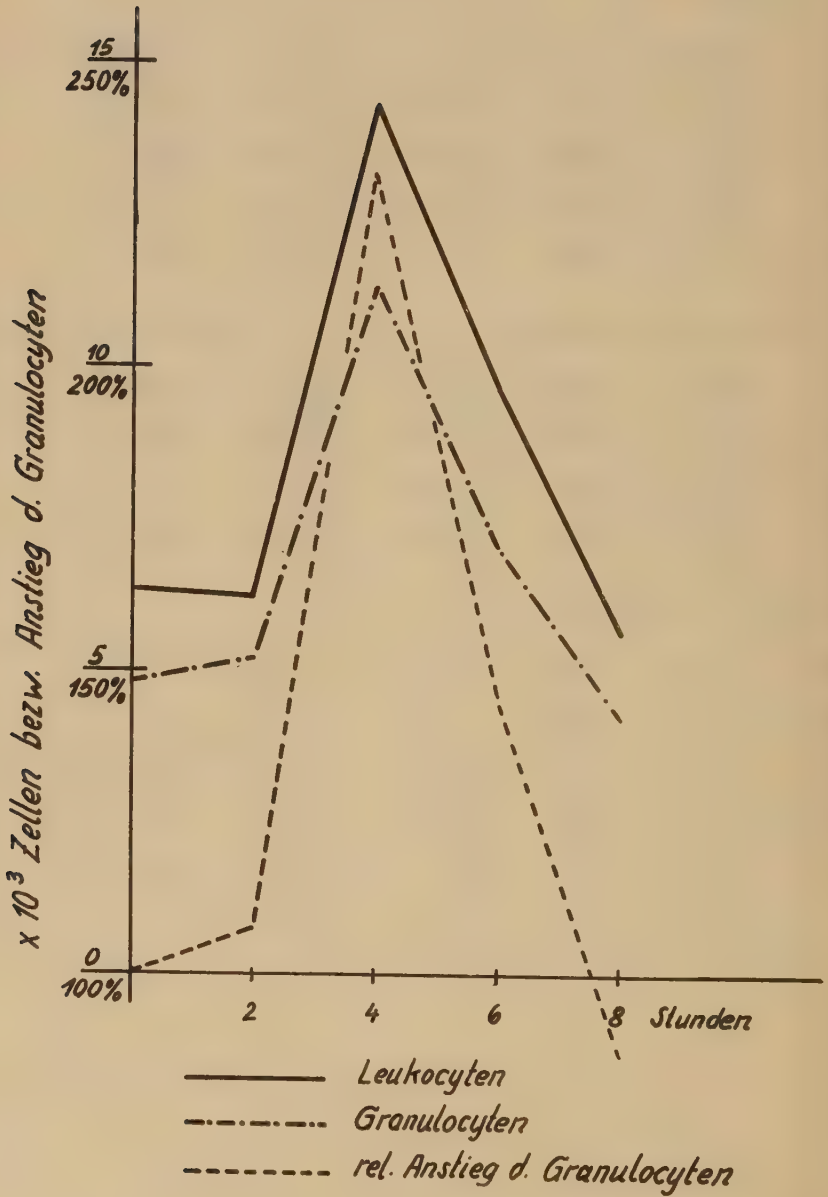


Abb. 2

Mittelwerte bei Normalen

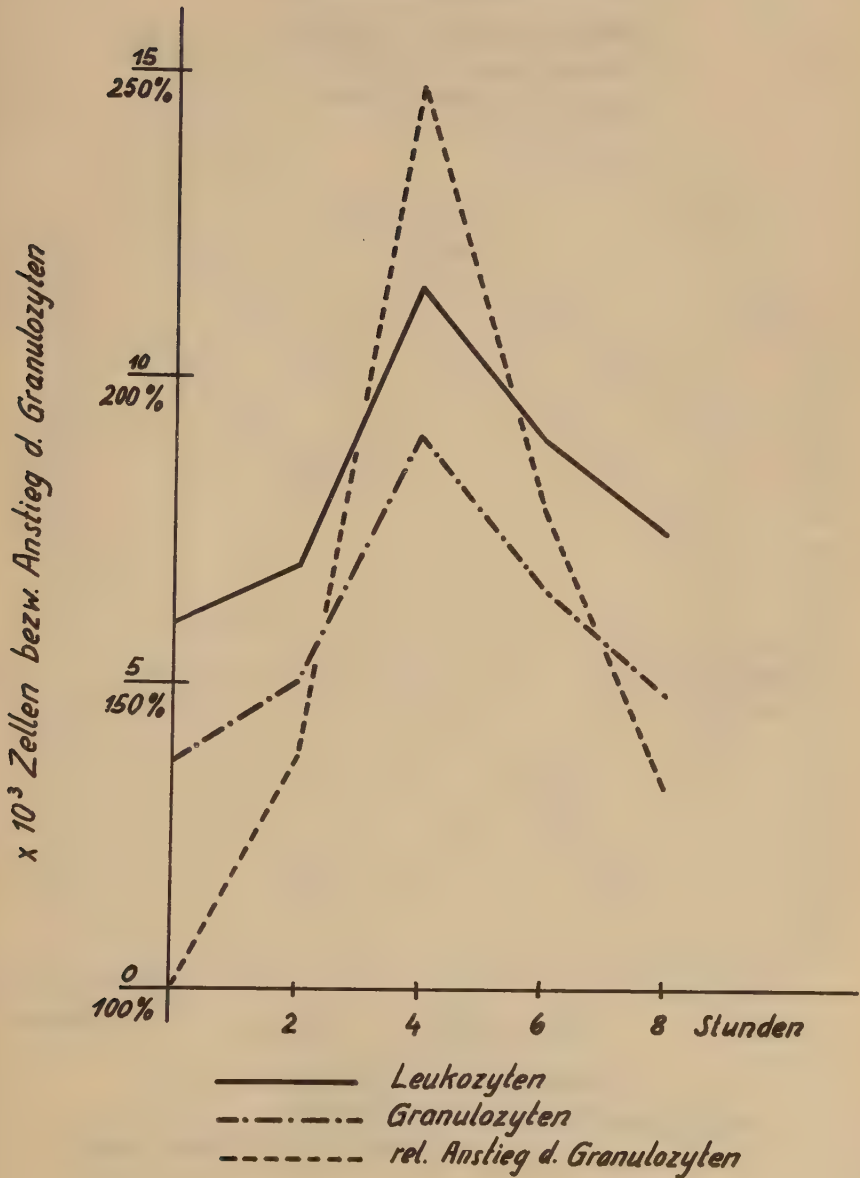


Abb. 3

Diabetes mellitus (Nr. 8)

*Behandlung mit Insulin
schlecht eingestellt, Cystitis*

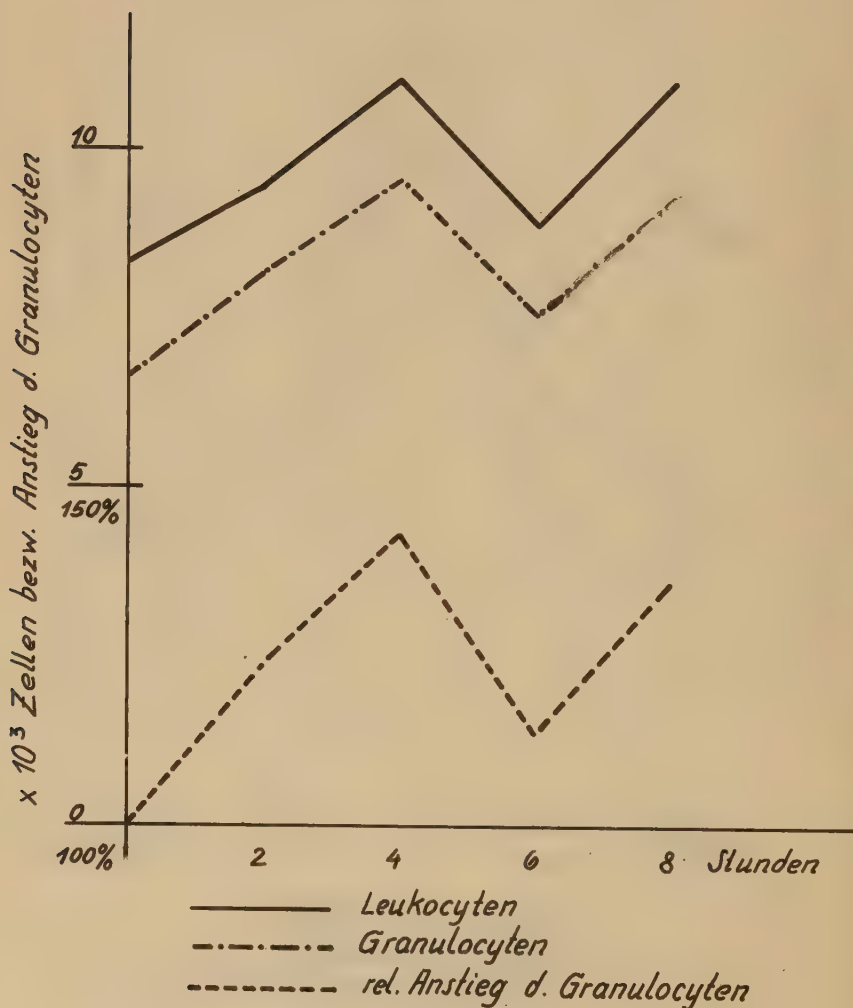


Abb. 4

Lymphatische Leukämie (Nr. 16)

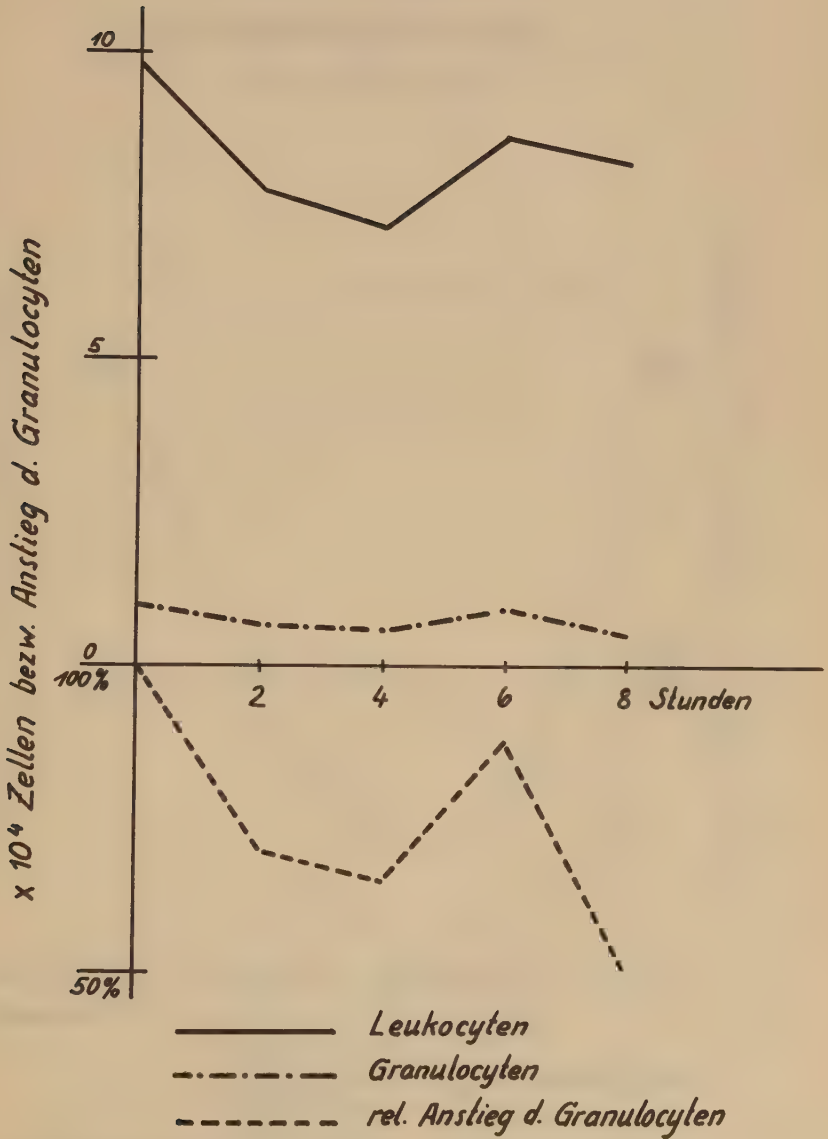


Abb. 5

Stammzellenleukämie (Nr. 71)

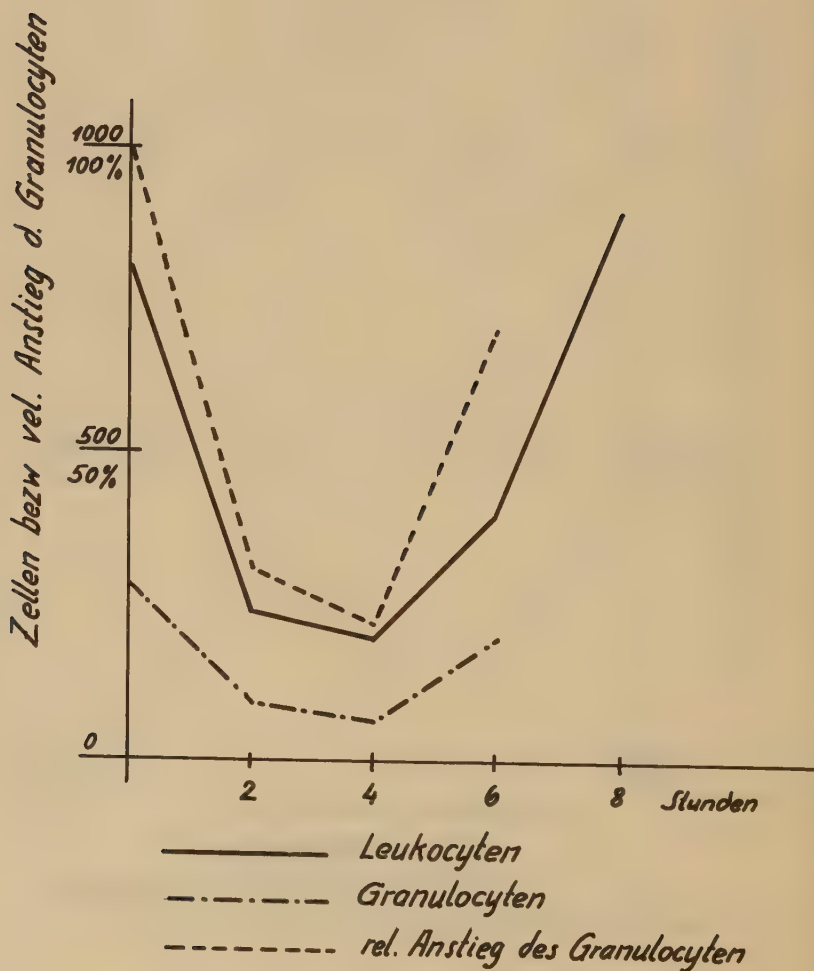


Abb. 6

*Agranulocytose (Nr. 18)
nach Behandlung*

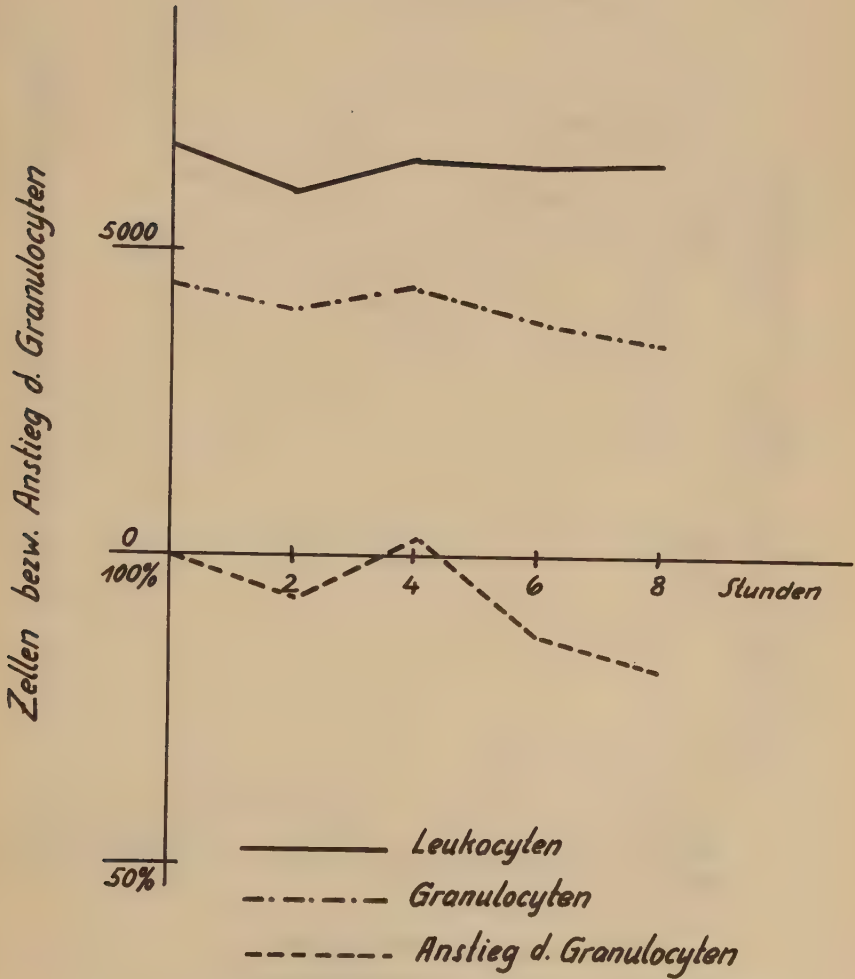


Abb. 7

Polycythaemie (Nr. 17)

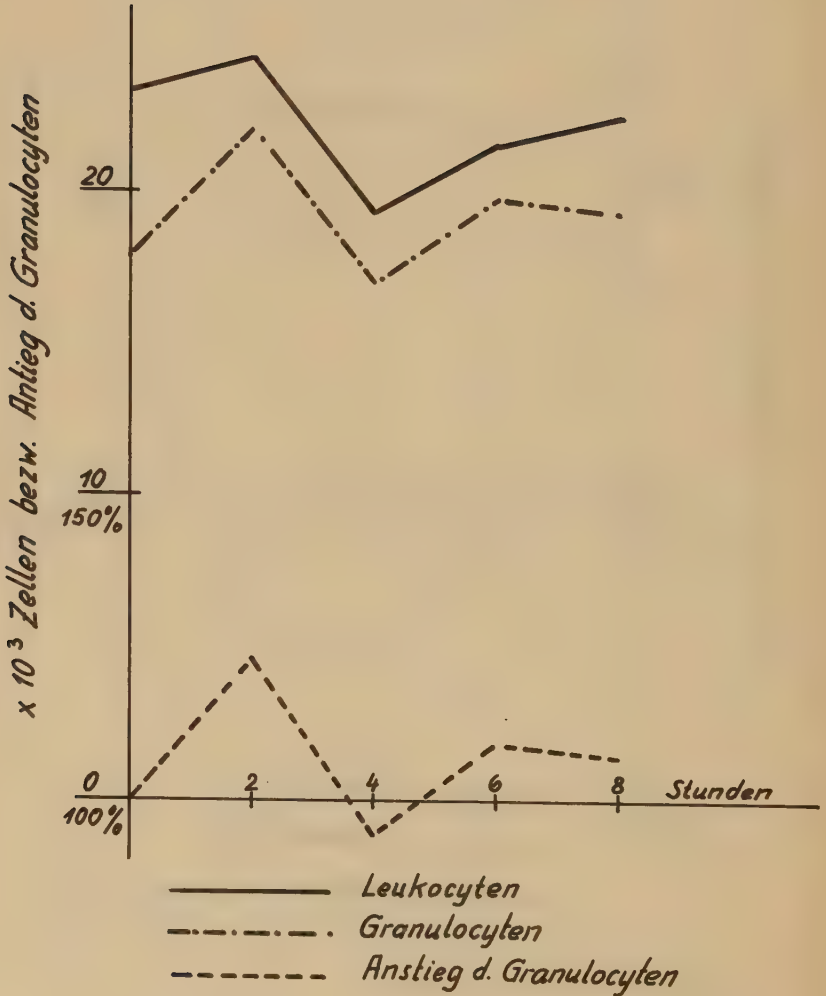
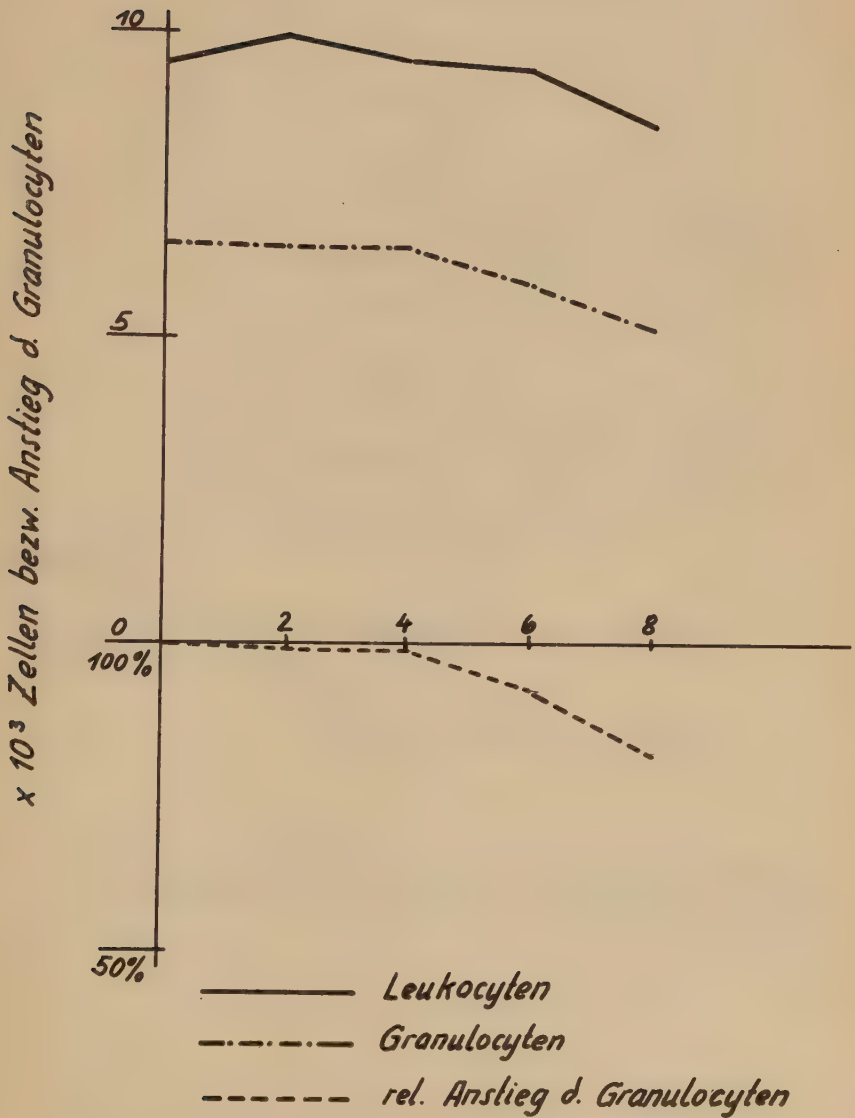
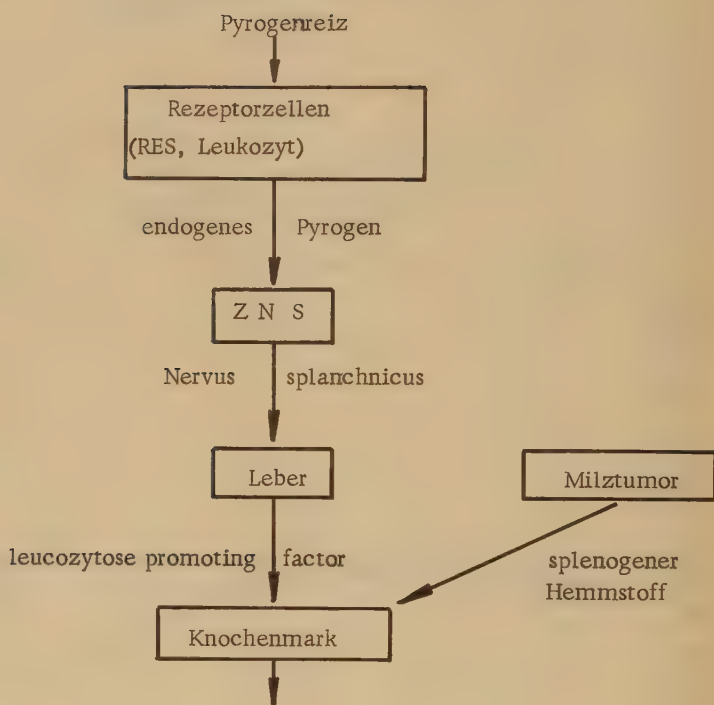


Abb. 8

Leberzirrhose (Nr. 69)





Hypothetische Vorstellungen der Pyrogenwirkung auf das Knochenmark. Gleichzeitig angedeutet die splenogene Markhemmung bei Milztumoren.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 15. 2. 1934 als Sohn des Arztes Dr. Karl Hillenbrand und seiner Ehefrau Dr. Anni Hillenbrand in Tübingen geboren. Ich wuchs in Pforzheim auf und besuchte dort die Volksschule und das humanistische Gymnasium. Ostern 1953 legte ich die Reifeprüfung ab.

Anschließend studierte ich Medizin in Frankfurt (3 Semester), Freiburg (3), Wien (1) und München (4 Semester). Am 5. 12. 1958 bestand ich die ärztliche Prüfung in München, am 18.12.1958 promovierte ich, ebenfalls in München.

München, den 18.12.1958

Dietrich Hillenbrand

